



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

A Gravidez após Transplantação Renal

Carolina Isabel de Jesus e Sá

Junho'2020



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

A Gravidez após Transplantação Renal

Carolina Isabel de Jesus e Sá

Orientado por:

Dra. Luísa Pinto

Junho'2020

RESUMO

Apesar de, na maioria dos casos, a gravidez em doentes transplantadas renais não afetar negativamente a função do enxerto renal a longo prazo, esta não deixa de ser considerada de alto risco por estar associada a maior incidência, quando comparada com a população geral, de complicações maternas e perinatais. Nesse sentido, a gestação após transplantação renal implica um aconselhamento pré-concepcional e vigilância da gravidez diferenciados, com o objetivo de prevenir, diagnosticar e tratar precocemente quaisquer complicações. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da bibliografia acerca da gravidez em mulheres submetidas a transplantação renal, e da abordagem das principais complicações maternas e perinatais. A avaliação numa consulta pré-concepcional e uma vigilância apertada e regular da gestação por uma equipa multidisciplinar que inclua um obstetra com experiência na abordagem de gestações de risco, permite que os desfechos maternos e perinatais sejam favoráveis.

ABSTRACT

Even though in the majority of cases pregnancy does not alter the long-term function of the renal allograft, pregnancy after kidney transplantation should still be considered a high-risk pregnancy, because of the high incidence of adverse maternal and fetal outcomes, when compared with the general population. For that reason, preconception counseling and differentiated clinical surveillance are important in the management of pregnancy after kidney transplantation, with the goal of preventing, diagnosing, and treating any complications in the initial phase. The aim of this work is to review the literature regarding pregnancy after kidney transplantation, and to discuss the appropriate management of any maternal and fetal complications. Preconception counseling and a regular and close follow-up during pregnancy by a multidisciplinary team, including an obstetrician specialized in high-risk pregnancies, allows for positive maternal and fetal outcomes.

PALAVRAS-CHAVE: transplantação renal, gravidez.

O TRABALHO FINAL EXPRIME A OPINIÃO DO AUTOR E NÃO DA FML.

ÍNDICE

• Lista de siglas e acrónimos	5
• Introdução e objetivos	7
• Material e métodos	8
• Fertilidade e contraceção	9
• Aconselhamento pré-concepcional	12
○ Consulta pré-concepcional	14
• Impacto da gravidez na função do enxerto renal	19
• Complicações da gravidez após transplantação renal	21
○ Complicações maternas e/ou obstétricas	22
— Anemia	22
— Infecção do trato urinário	22
— Patologia hipertensiva da gravidez	23
▪ HTA crónica	23
▪ Pré-eclâmpsia	25
— Diabetes gestacional	27
— Disfunção do enxerto renal	28
○ Complicações perinatais	30
— Parto pré-termo	30
— Restrição do crescimento fetal	30
— Baixo peso ao nascer	31
— Mortalidade perinatal	31
— Malformações congénitas	31
• Vigilância da gravidez após transplantação renal	32
• Parto	35
• Puerpério	37
• Conclusões	39
• Agradecimentos	40
• Bibliografia	41
• Anexos	44

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

- DRC = Doença Renal Crónica;
- TR = Transplantação Renal;
- HTA = Hipertensão Arterial
- DG = Diabetes Gestacional;
- PPT = Parto Pré-termo;
- ITU = Infecção do Trato Urinário;
- BPN = Baixo Peso ao Nascer;
- RCF = Restrição do Crescimento Fetal;
- LIG = Leves para a Idade Gestacional;
- PA = Pressão Arterial;
- KDIGO = *Kidney Disease Improving Global Outcomes*;
- EBPG = *European Best Practice Guidelines*;
- MMF = Micofenolato de Mofetil;
- DIUs = Dispositivos Intrauterinos;
- ASTCC = *American Society of Transplantation Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation*;
- TGF = Taxa de Filtração Glomerular;
- NOC = Norma de Orientação Clínica;
- DGS = Direção Geral de Saúde;
- ACIP = The Advisory Committee on Immunization Practices;
- FDA = *Food and Drug Administration*;
- Fc = Fragmento Cristalizável;
- Ig = Imunoglobulina;
- iECAs = Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina;
- ARAs = Antagonistas dos Recetores de Angiotensina;
- PAS = Pressão Arterial Sistólica;
- PAD = Pressão Arterial Diastólica;
- AAS = Ácido Acetilsalicílico;
- FIGO = *International Federation of Gynecology and Obstetrics*
- ISSHP = *The International Society for The Study of Hypertension in Pregnancy*;

- sFlt-1 = *fms-like tyrosine kinase receptor-1*;
- PlGF = *placental endothelial growth factor*;
- IMC = Índice de Massa Corporal;
- PPTP = Parto Pré-termo Precoce;
- PPTEP = Parto Pré-termo Extremamente Precoce;
- DCV = Doença Cardiovascular;
- RN = Recém-nascido;
- CMV = Citomegalovírus;
- CTG = Cardiotocografia.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A doença renal crónica (DRC) em fase terminal afeta negativamente a fertilidade, coexistindo com irregularidades menstruais na maioria das mulheres em idade fértil. A transplantação renal (TR) pode promover a restituição da fertilidade, sendo assim a opção terapêutica ideal para mulheres com DRC terminal que desejem engravidar ^{1, 2}.

Contudo, a gravidez em doentes transplantadas renais está associada a maior incidência, quando comparada com a população geral, de complicações maternas ou obstétricas como pré-eclâmpsia, hipertensão arterial (HTA), diabetes gestacional (DG), aborto, parto pré-termo (PPT), parto por cesariana, anemia, infecção do trato urinário (ITU), e ainda complicações perinatais como mortalidade, baixo peso ao nascer (BPN), restrição do crescimento fetal (RCF) e fetos leves para a idade gestacional (LIG). Adicionalmente, está presente um risco aumentado de teratogenicidade pelo efeito dos fármacos imunossupressores e ainda um risco de deterioração da função do enxerto, apesar da maioria das doentes preservar a função do mesmo durante e após a gravidez ^{3, 4}.

Como tal, a gravidez nestas doentes é considerada de alto risco, devendo ser ponderada apenas um ano após a transplantação, quando a função renal se encontrar estável, com pressão arterial (PA) controlada, sem episódios de rejeição aguda ou de infeções potencialmente fetotóxicas recentes e com doses estáveis de fármacos imunossupressores em fase de manutenção, sendo que até lá devem ser utilizados métodos contraceptivos para evitar a gravidez ^{5, 6, 7}.

Os principais objetivos da vigilância pré-natal são a identificação precoce e o tratamento atempado de possíveis complicações e como tal as grávidas transplantadas renais devem ter um seguimento regular por uma equipa multidisciplinar, constituída por um nefrologista e por um obstetra com experiência na abordagem de gestações de risco^{5, 6}.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sobre a gravidez em mulheres previamente submetidas a transplantação renal, incluindo a prevenção e abordagem das principais complicações maternas, obstétricas e perinatais neste contexto.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização do presente trabalho foi utilizada a base de dados da *Pubmed*. As palavras-chave utilizadas foram *woman* (mulher), *pregnant* (grávida), *pregnancy* (gravidez), *renal* (renal), *kidney* (rim), *transplant* (transplante).

No total, **foram selecionados 21 artigos:** uma meta-análise, seis artigos de revisão, cinco dos quais revisões sistemáticas e uma revisão narrativa, nove estudos retrospectivos, dois estudos prospectivos e três artigos de caso clínico.

Foram excluídos artigos anteriores ao ano de 2014, artigos noutros idiomas que não inglês e português, artigos que relatavam informação sobreponível à de artigos previamente selecionados ou mais recentes, ou ainda artigos que não se inserissem nos objetivos e assuntos de discussão do presente trabalho.

Adicionalmente foram incluídas *guidelines* ou artigos de diversas sociedades científicas, Normas de Orientação Clínica da Direção Geral da Saúde, e informações relativas aos fármacos utilizados na amamentação do *site e-lactancia*.

Por fim, foi incluído o protocolo de vigilância de grávidas com doença renal crónica (estádio 1 a 5), doença renal crónica em diálise e transplantadas renais, e o folheto informativo para mulheres transplantadas renais em idade fértil que pretendem engravidar do Serviço de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria.

FERTILIDADE E CONTRACEÇÃO

A doença renal crónica no estágio 5 ou em fase terminal, devido ao estado urémico, afeta negativamente a fertilidade pela inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gonadário, com supressão do aumento da concentração de estradiol e consequentemente do pico pré-ovulatório da hormona luteinizante, e como tal da ovulação. Estes factos explicam a existência de irregularidades menstruais na maioria das mulheres em idade fértil com DRC terminal. A redução da fertilidade também se relaciona com a diminuição da libido e com a disfunção sexual associadas à DRC terminal, e como tal, a gravidez nestas mulheres é pouco frequente. A transplantação renal pode promover a restituição da fertilidade por normalização dos níveis das hormonas hipofisárias e gonadais e pela melhoria da função reprodutora, a partir dos 3 a 4 meses após o transplante, estando associada a resolução das irregularidades menstruais em quase 50% das mulheres ^{1, 2}.

Como tal, tanto segundo as *Guidelines da Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* como as *European Best Practice Guidelines (EBPG)*, as mulheres propostas ou submetidas a transplantação renal com potencial reprodutivo, ou seja, em idade fértil, e que têm útero e pelo menos um ovário, devem ser aconselhadas acerca de aspetos relacionados com a fertilidade pela equipa médica envolvida na transplantação renal ^{5, 8}.

Antes da transplantação renal e do início da terapêutica imunossupressora que esta implica, a doente ou o casal, devem também ser informados das consequências que os fármacos imunossupressores podem ter na fertilidade ⁹.

Diversos fármacos imunossupressores não parecem ter efeitos deletérios na fertilidade feminina, podendo ser iniciados em mulheres que desejem engravidar após a transplantação. Estes incluem a azatioprina, os inibidores da calcineurina, nomeadamente a ciclosporina A e o tacrolimus, o micofenolato de mofetil (MMF), e os agentes biológicos como o rituximab, abatacept, belatacept e tocilizumab ⁹.

Pelo contrário iniciar fármacos com efeitos potencialmente deletérios para a fertilidade feminina deve ser uma decisão ponderada e discutida com a mulher ou o casal. Destes, os mais relevantes devido ao seu papel fulcral na terapêutica imunossupressora de manutenção após a transplantação renal, são os glucocorticóides, que por exercerem efeitos doses dependentes no eixo hipotálamo-hipófise-gonadário, modulando a síntese

de hormonas sexuais e a sua atividade, podem ter efeitos deletérios na fertilidade. No entanto, a sua utilização em baixas doses pode até ter um papel positivo na maturação dos ovócitos e na ovulação ⁹.

A ciclofosfamida não é utilizada regularmente em doentes em idade fértil transplantadas renais, uma vez que se associa a infertilidade irreversível por falência ovárica, proporcional à dose e duração da terapêutica. Caso haja indicação para a prescrição de ciclofosfamida, é comum referenciar as doentes para um centro de fertilidade se estas desejarem engravidar, para que possam ser realizadas técnicas de criopreservação de gâmetas ou embriões, antes do início da terapêutica ⁹.

Por fim, e acerca dos inibidores de mTOR, que incluem o sirolimus, e o seu derivado everolimus, não existe evidência em humanos acerca dos seus efeitos na fertilidade ⁹.

De referir ainda que as técnicas de procriação medicamente assistida são possíveis em mulheres transplantadas renais, no entanto, informações sobre a utilização das mesmas nesta situação é escassa. Aparentemente, e até à data, os desfechos são favoráveis com todas as técnicas, no entanto não é conhecida a incidência ou prevalência exatas de eventos adversos. A doente ou o casal devem ser aconselhados a realizar técnicas que produzam uma gravidez simples, dados os riscos adicionais da gravidez múltipla em doentes transplantadas renais ⁶.

Apesar da transplantação renal promover a restituição da fertilidade, a gravidez em doentes transplantadas renais está associada a maior incidência, quando comparada com a população geral, de complicações maternas, obstétricas e perinatais, sendo considerada uma gravidez de alto risco. Por esse motivo, é igualmente recomendado incluir no seguimento das doentes propostas para ou submetidas a transplantação renal, o aconselhamento acerca da contraceção, de modo a prevenir a gravidez indesejada ⁵. Nesse sentido, é importante iniciar uma contraceção adequada antes da transplantação renal, tendo em conta a rápida recuperação, em 3 a 4 meses, da fertilidade, de modo a evitar a gravidez durante o período peritransplante ¹.

O método ideal de contraceção ainda não foi determinado, devendo ser consideradas na escolha, as potenciais interações medicamentosas com fármacos imunossuppressores e as comorbilidades da doente. Os dispositivos intrauterinos (DIUs) parecem ser a melhor

opção devido à sua ação prolongada, reversibilidade e baixo risco de interações medicamentosas ¹⁰. Apesar da evidência acerca da segurança e eficácia do uso de DIUs em mulheres com antecedentes de transplantação de órgãos sólidos ser limitada, já foi verificada uma diminuição da eficácia dos DIUs de cobre, pela ação anti-inflamatória dos fármacos imunossupressores. A eficácia dos DIUs hormonais não é no entanto afetada pela toma de fármacos imunossupressores, uma vez que o seu mecanismo de ação não está dependente de uma ação inflamatória sobre o endométrio mas sim do efeito local do levonorgestrel que promove atrofia do endométrio e espessamento do muco cervical, sendo este o método de contraceção preferencial ¹¹.

ACONSELHAMENTO PRÉ-CONCECIONAL

O período ideal para engravidar após a transplantação renal continua a ser uma área de discussão, e as **recomendações variam conforme as diferentes sociedades científicas**.

Segundo as *European Best Practice Guidelines* de 2002, é recomendado adiar a gravidez por um período de pelo menos 2 anos após a transplantação renal. Além disso, a concepção só deve ser considerada com uma função renal estável, com valores de creatinina sérica inferiores a 1,5 mg/dL, na ausência de episódios recentes de rejeição aguda, com valores de pressão arterial normais ou com hipertensão arterial controlada em regime de monoterapia, na ausência de evidência ecográfica de alterações do enxerto renal como distensão pielocalicial, em mulheres sob terapêutica imunossupressora em doses estáveis, nomeadamente doses de prednisolona inferiores a 15 mg/dia e de azatioprina inferiores a 2 mg/Kg/dia, níveis séricos de ciclosporina A e tacrolimus em intervalo terapêutico e sem toma de fármacos teratogénicos, como micofenolato de mofetil ou sirolimus, os quais devem ser suspensos pelo menos 6 semanas antes da tentativa de concepção ⁸.

Em 2005, o *American Society of Transplantation Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation (ASTCC)* definiu que a tentativa de concepção poderia ser iniciada em qualquer altura após a transplantação, desde que na ausência de episódios de rejeição aguda no último ano, se função renal estável com valores de creatinina sérica inferiores a 1,5 mg/dL, proteinúria mínima (com valor não definido) ou ausente, na ausência de infeções agudas potencialmente fetotóxicas e sob doses estáveis, em fase de manutenção, de fármacos imunossupressores. É possível perceber pela comparação com as *European Best Practice Guidelines*, que os autores do consenso não definem um período mínimo após a transplantação renal para iniciar a tentativa de concepção, referindo apenas que no ano anterior não podem ter ocorrido episódios de rejeição aguda do enxerto renal. Os restantes critérios são semelhantes, sendo que não são definidas recomendações acerca das doses e níveis séricos dos fármacos imunossupressores, nem acerca da abordagem da hipertensão arterial, caso esta se verifique ¹².

De referir ainda que no consenso é definido que a presença de episódios de rejeição aguda do enxerto renal no primeiro ano após a TR deve promover uma avaliação adicional individualizada dos riscos para a gravidez, devendo ser avaliadas as seguintes variáveis:

função do enxerto renal através da taxa de filtração glomerular (TFG), características do enxerto renal através de biópsia renal, idade materna, presença de comorbilidades que possam influenciar negativamente os desfechos da gravidez e ainda a adesão à terapêutica e aos cuidados médicos ¹².

Mais recentemente (2009), as *guidelines da KDIGO* recomendam aguardar pelo menos 1 ano após a transplantação renal antes da tentativa de concepção. Segundo estas guidelines, os critérios que devem ser cumpridos antes de se iniciar a tentativa de concepção, quando comparados com os anteriores, são menos exaustivos, incluindo apenas indicações acerca da função renal que se deve encontrar estável, dos níveis de proteinúria que devem ser inferiores a 1g/24h e dos fármacos imunossupressores, sendo que devem ser descontinuados ou substituídos por azatioprina, o micofenolato de mofetil e os inibidores de mTOR como o sirolimus e o everolimus ⁵.

É importante referir **certas dificuldades** que são levantadas pelas recomendações das diferentes sociedades científicas referidas. Em primeiro lugar, estratificar o risco para uma gravidez após transplantação renal não é tão simples como o fazem parecer, particularmente em doentes que não cumprem os critérios necessários para que o risco da gravidez seja menor. Em segundo lugar, é também difícil definir função renal normal e estratificar a função renal alterada (critérios que são referidos múltiplas vezes nas diversas recomendações), uma vez que a classificação da função renal existente se aplica à DRC, e não ao *status* pós transplantação renal ⁶.

The Kidney and Pregnancy Group of The Italian Society of Nephrology (2018) definiu parâmetros que permitem selecionar doentes que, além de cumprirem os critérios previamente referidos, apresentam um menor risco na gravidez após a TR, por não apresentarem infeções do trato urinário recentes ou recorrentes, terem menos de 35 anos de idade, não serem obesas ou diabéticas, e apresentarem uma gravidez simples e espontânea ².

De referir ainda que as recomendações constantes do protocolo de vigilância de grávidas transplantadas renais do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, vão de acordo com as anteriores, aconselhando a gestação apenas um ano após a transplantação, se existir boa função renal definida por valores de creatinina sérica inferiores a 1,5 mg/dl e proteinúria

inferior a 500 mg/dia, se não existir evidência de rejeição há mais de um ano, ou de infecções agudas potencialmente teratogénicas (por exemplo por citomegalovírus), sendo que a medicação imunossupressora deve ser ajustada pelo menos três a seis meses antes da conceção, com utilização de fármacos não teratogénicos ¹³.

Consulta pré-concepcional:

É recomendado que as mulheres transplantadas que pretendam engravidar recorram a uma **consulta pré-concepcional**. Nesta consulta devem ser seguidas as recomendações da Norma de Orientação Clínica (NOC) da Direção Geral de Saúde (DGS) acerca da prestação de cuidados pré-concepcionais. Adicionalmente, e de acordo com as *European Best Practice Guidelines*, é recomendada a avaliação dos critérios anteriormente discutidos antes de se iniciar a tentativa de conceção, ajustada a terapêutica imunossupressora, suspensos quaisquer fármacos teratogénicos nos intervalos recomendados, e efetuada uma avaliação analítica que inclua, além do recomendado pela DGS, a avaliação das serologias para hepatite C e herpes simplex ^{8, 14}.

De acordo com *The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, e uma vez que a administração de vacinas vivas se encontra contraindicada tanto durante a gestação como em doentes imunossuprimidas, devem ser vacinadas contra a rubéola e contra a varicela todas mulheres em idade fértil que desejem engravidar após a transplantação renal e que não sejam imunes, **antes da transplantação renal**, uma vez que após a mesma será necessária a instituição de esquemas de imunossupressão de longa duração ^{8, 15}.

Na consulta pré-concepcional as mulheres transplantadas renais devem igualmente ser informadas sobre os diversos aspetos relacionados com a gravidez após transplantação renal, nomeadamente o período ideal para a conceção, as condições necessárias para que os desfechos da gestação sejam mais favoráveis, o potencial impacto da gravidez no rim transplantado e as possíveis complicações maternas, obstétricas e perinatais. Tal pode ser feito com o auxílio de diversos materiais, como folhetos informativos. Em anexo o folheto informativo disponibilizado pelo Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte ¹³.

Em relação ao ajuste da terapêutica imunossupressora é recomendada pelo *American Society of Transplantation Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation*, a manutenção da terapêutica imunossupressora durante a gestação, de modo a evitar episódios de rejeição aguda, sendo que deve ser ponderado o risco de episódios de rejeição aguda e o risco de teratogenicidade ¹². Os fármacos imunossupressores considerados seguros na gravidez incluem os corticosteróides, a azatioprina e os inibidores da calcineurina como a ciclosporina A e o tacrolimus. Nesse sentido, as *European Best Practice Guidelines* e as guidelines da *KDIGO*, destacam que as complicações da gravidez após transplantação renal podem ser minimizadas pelo uso de fármacos imunossupressores de baixo risco, recomendando uma terapêutica imunossupressora baseada nos inibidores da calcineurina, associados ou não a corticosteróides e/ou à azatioprina ^{5, 8}.

Relativamente aos corticosteróides, é recomendado pelo *The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology*, o uso preferencial de glucocorticóides de curta ação como a prednisolona, em alternativa aos de longa ação como a dexametasona e/ou betametasona, uma vez que os primeiros são altamente metabolizados pela placenta, e como tal a exposição fetal é reduzida a apenas 10% da dose materna. A teratogenicidade foi excluída em diversos estudos, mesmo para doses intravenosas elevadas, no entanto podem estar associados a um aumento do risco de aplasia tímica e/ou insuficiência suprarrenal fetais, apesar deste risco ser reduzido com doses baixas dos fármacos, no caso da prednisolona inferiores a 15 mg/dia ^{5, 8, 9}. Doses elevadas de corticosteróides associam-se a complicações maternas, semelhantes às da toma de corticosteróides na população geral não grávida, nomeadamente um aumento do risco de infeções, hiperglicemia, hipertensão arterial e osteopenia, que pode ser prevenida com suplementação com cálcio, até à dose máxima de 1200 mg por dia, e vitamina D, até 2000 UI por dia. De referir a importância de reduzir a dose de corticosteróides para a mínima eficaz, de modo a evitar complicações específicas da gravidez relacionadas com a toma prolongada dos mesmos, nomeadamente a diabetes gestacional, hipertensão arterial e rotura prematura de membranas ⁹.

A teratogenicidade da azatioprina foi demonstrada em estudos animais apenas para altas doses, acima de 6 mg/Kg por dia, muito superiores às utilizadas habitualmente no contexto de transplantação renal. Adicionalmente, o produto final do metabolismo da

azatioprina, a 6-mercaptopurina, não atravessa a barreira placentária em quantidades significativas. Por estes motivos, não se verifica um risco aumentado de malformações congénitas com a toma da mesma durante a gravidez, como demonstrado em estudos realizados em humanos. Apesar disso, a *Food and Drug Administration* (FDA) classifica a azatioprina como classe D, com alto risco de teratogenicidade, a ponderar riscos e benefícios, contudo, a experiência acumulada com este fármaco demonstra que o seu uso é seguro durante a gravidez se não se ultrapassarem as doses de 2 mg/kg por dia. Ainda assim pode estar associada a efeitos adversos como intolerância gastrointestinal com náuseas e vômitos, supressão medular, alterações da função hepática e infeções, que apesar de potencialmente mais graves durante a gestação são raros ⁹.

A ciclosporina A atravessa a barreira placentária de forma dose-dependente devido às suas propriedades lipofílicas, no entanto as concentrações fetais séricas são metade das concentrações plasmáticas maternas, e tal não promove um aumento do risco de malformações fetais, embora as taxas de PPT, fetos com baixo peso ao nascer e RCF sejam superiores em fetos cujas mães tomaram ciclosporina A durante a gravidez. A exposição pré-natal à ciclosporina pode estar igualmente associada a alterações na maturação de linfócitos T e B na criança, que se mantêm até ao primeiro ano de vida, motivo pelo qual pode ser necessário adiar a vacinação. Outros potenciais efeitos adversos, neste caso para a grávida, incluem nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hipertensão arterial, e aumento do risco para infeções e neoplasias não especificadas ⁹.

Relativamente ao tacrolimus, não existem estudos que demonstrem um aumento da incidência de malformações fetais com a sua toma durante a gravidez, no entanto pode estar associado a complicações no recém-nascido, nomeadamente episódios de hipóxia transitória, hipercaliemia e disfunção renal, uma vez que uma concentração significativa do fármaco (60 a 70%) passa para o feto durante a gestação. Apesar disto as concentrações plasmáticas no recém-nascido diminuem rapidamente no pós-parto, não sendo detetáveis após a primeira semana de vida ⁹.

Existem, no entanto, alguns fármacos imunossupressores nos quais está **descrita teratogenicidade**. Estes incluem o micofenolato de mofetil, a ciclofosfamida e os inibidores de mTOR.

A toma de MMF foi associada a efeitos teratogénicos importantes em diferentes órgãos e sistemas. Estes originam um fenótipo clássico que inclui malformações faciais, nomeadamente oculares, no aparelho auditivo (como ausência de canal auditivo externo) e na cavidade oral (como fenda palatina) e ainda malformações distais dos membros e em diversos sistemas de órgãos (urinário, cardiovascular e nervoso). A toma de MMF durante a gravidez está ainda associada a altas taxas (de aproximadamente 45%) de aborto no primeiro trimestre. Por estes motivos, a toma de MMF está contraindicada durante a gravidez e mulheres em idade fértil que estejam sob terapêutica com o mesmo devem realizar uma contraceção eficaz. O MMF deve ser descontinuado pelo menos 6 semanas antes de se iniciar a tentativa de conceção para que seja completamente eliminado, tendo em conta a recirculação entero-hepática e a sua longa semivida. Após a suspensão do MMF, as doentes devem permanecer em vigilância pelo menos 3 meses, de modo a assegurar o desmame e confirmar a estabilidade do transplante com a nova terapêutica imunossupressora. Durante este período é recomendado igualmente iniciar a terapêutica com ácido fólico para prevenir os defeitos do tubo neural ^{5, 7, 9}.

A ciclofosfamida está associada a malformações complexas, mais comumente das mãos e pés, sendo que o risco é mais importante se a exposição se der no primeiro trimestre. A exposição no segundo e terceiro trimestres está associada a restrição do crescimento fetal, alterações do desenvolvimento neurológico e supressão da hematopoiese no recém-nascido e por esse motivo deve ser suspensa pelo menos 3 meses antes de se iniciar a tentativa de conceção ⁹.

Relativamente aos inibidores de mTOR, nomeadamente o sirolimus e o everolimus, os dados relativos ao seu uso durante a gravidez são escassos tendo em conta a ausência de estudos controlados em humanos, sendo que estudos em animais revelaram efeitos teratogénicos para o feto. Tendo em conta a ausência de evidência de segurança na gravidez, as recomendações da KDIGO são no sentido de evitar estes fármacos ^{5, 6, 9}.

A estrutura dos agentes biológicos, nomeadamente ao serem constituídos pela região fragmento cristalizável (Fc) das imunoglobulinas (Ig), permite que a exposição ao feto durante o primeiro trimestre seja mínima pela imaturidade da placenta para recetores para a região Fc que permitem a transferência ativa destes fármacos para a circulação fetal, a qual aumenta progressivamente desde o segundo trimestre até ao termo. Dos diversos

agentes biológicos, o rituximab deve ser descontinuado pelo menos doze meses antes da tentativa de concepção, visto que ao atravessar a barreira placentária, tem a capacidade de esgotar a capacidade proliferativa dos linfócitos B fetais. Este efeito parece estar relacionado com a exposição no segundo e terceiro trimestres, motivo pelo qual a utilização deste fármaco no primeiro trimestre pode ser considerada excecionalmente. Dos restantes agentes biológicos, nomeadamente o abatacept, belatacept e tocilizumab, não há evidência de teratogenicidade, aborto ou desfechos adversos da gravidez ⁹.

Como referido nas recomendações das diversas sociedades científicas, é de extrema importância a **suspensão de quaisquer fármacos potencialmente teratogénicos ou fetotóxicos** antes de se iniciar a tentativa de concepção, e além dos fármacos imunossupressores há que ter em conta os anti-hipertensores e as estatinas.

Relativamente aos **fármacos anti-hipertensores**, e de acordo com as *European Best Practice Guidelines* a toma de inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECAs) e dos antagonistas dos recetores de angiotensina (ARAs) durante a gestação está associada ao desenvolvimento de complicações como malformações renais, oligohidrâmnios, hipoplasia pulmonar e morte neonatal por insuficiência respiratória, motivo pelo qual devem ser descontinuados antes da tentativa de concepção e substituídos por outros anti-hipertensores. Alternativamente, podem ser suspensos precocemente entre a 4^a e 6^a semanas de gestação em doentes com proteinúria evidente ^{6, 7, 8}.

As estatinas devem ser interrompidas antes de se iniciar a tentativa de concepção. Até à data, não existe evidência sobre a segurança da toma destes fármacos durante a gravidez - os dados existentes são contraditórios, uns sugerindo a associação com malformações congénitas diversas e outros concluindo que o risco de efeitos adversos ou teratogénicos é muito baixo ^{7, 16}.

No caso de uma gravidez precoce que ocorra em simultâneo com a toma de fármacos potencialmente teratogénicos, a decisão de progredir ou terminar a gravidez deve ser tomada pela doente, com o aconselhamento e apoio de uma equipa multidisciplinar, mas os dados são na maioria dos casos insuficientes para favorecer a interrupção da gestação⁶.

IMPACTO DA GRAVIDEZ NA FUNÇÃO DO ENXERTO RENAL

A gravidez provoca alterações fisiológicas significativas na função renal, principalmente por aumento do fluxo plasmático renal e consequente aumento da taxa de filtração glomerular, de aproximadamente 50%. Adicionalmente pode verificar-se um aumento, igualmente fisiológico, da excreção de creatinina, nomeadamente de cerca de 30% no primeiro trimestre, que diminui ligeiramente no segundo trimestre e tende a regressar a níveis pré-gestacionais no terceiro trimestre, alterações que podem dificultar a correta estimativa da taxa de filtração glomerular e da função do enxerto renal. Os efeitos que tais alterações fisiológicas têm na função e sobrevivência do enxerto renal são ainda controversos ^{1,3}.

No entanto, a maioria dos estudos demonstram que a **gravidez não afeta negativamente a função do enxerto renal a longo prazo** ¹⁷. De facto, a comparação da sobrevivência do enxerto renal não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre mulheres transplantadas renais múltíparas e nulíparas ⁷. No entanto, isto verifica-se apenas em situações em que a função renal se encontra estabilizada no período pré-concepcional, uma vez que valores de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dL e/ou valores de proteinúria superiores a 500 mg por dia, aumentam o risco de disfunção irreversível do enxerto com a gravidez, podendo levar à perda do mesmo ¹⁸.

Desse modo, e por ser mais difícil atingir a estabilidade da função renal no primeiro ano após a transplantação, verifica-se uma maior incidência de disfunção do enxerto renal com a gravidez neste primeiro ano. A causa desta disfunção não é ainda conhecida, mas é sugerido que **episódios de rejeição aguda ou rejeição crónica** do enxerto estejam envolvidos. De facto, foi verificado num estudo retrospectivo, um aumento do número de episódios de rejeição aguda em grávidas transplantadas renais, comparativamente com nuligestas, não se tendo, no entanto, verificado pior sobrevivência do enxerto ou das doentes nestes casos. Estes episódios podem ser precipitados por redução dos níveis séricos dos fármacos imunossupressores por hemodiluição e instabilidade nas concentrações dos mesmos durante a gravidez, em relação com as alterações fisiológicas, como o aumento do volume intravascular, motivo pelo qual é recomendada uma monitorização frequente dos níveis séricos e ajuste das doses dos fármacos em questão. Um estudo caso-controlo verificou uma melhor função renal a

longo prazo nos doentes imunossuprimidos com tacrolimus, comparativamente com os doentes imunossuprimidos com ciclosporina A, possivelmente devido ao maior efeito imunossupressor do tacrolimus, associado a menor nefrotoxicidade ^{1, 3, 19}.

No caso **de complicações da gravidez, como pré-eclâmpsia**, pode verificar-se uma diminuição da taxa de filtração glomerular, mais comumente no fim da gestação e no puerpério, no entanto, esta diminuição não parece ter um impacto negativo na sobrevivência do enxerto renal a longo prazo. De facto verificou-se, num estudo retrospectivo, uma incidência idêntica de perda do enxerto renal em mulheres com e sem pré-eclâmpsia durante a gestação. Assim, apesar da pré-eclâmpsia estar associada a uma diminuição transitória da TFG durante a gestação, os desfechos renais a longo prazo não são alterados ^{3, 17}.

De acordo com um estudo retrospectivo, e apesar destes dados, as mulheres ou casais que planeiam uma gravidez após transplantação renal, devem ser informados que apesar de 90% das mães com gestações após transplantação renal sobreviverem 20 anos desde a primeira gestação, permitindo cuidar e educar os filhos até à idade adulta, a probabilidade de falência do enxerto renal aos 10 anos é de 40%, e pode requerer diálise ou re-transplantação em idades precoces da vida dos seus filhos ^{17, 19}.

COMPLICAÇÕES DA GRAVIDEZ APÓS TRANSPLANTAÇÃO RENAL

A evidência atual sugere que na maioria das gestações após transplantação renal, os desfechos são favoráveis, com uma taxa de 74% de nados vivos ¹⁹. No entanto, a gravidez em mulheres após TR não deixa de ser considerada de alto risco quando comparada com a população geral, estando associada a uma maior incidência de complicações maternas e perinatais ⁵. De facto, numa meta-análise de 2019, verificaram-se complicações obstétricas graves em 25% das grávidas após transplantação renal, entre as quais aborto do primeiro ou segundo trimestres, parto pré-termo, nados mortos e/ou mortalidade no período perinatal. A taxa destes eventos, à exceção dos nados mortos, foi superior em grávidas após transplantação renal quando comparada com a população geral, ou seja, mulheres grávidas sem antecedentes de transplantação renal ⁴.

A principal complicação materna é a patologia hipertensiva - HTA crónica e pré-eclâmpsia - e os principais riscos perinatais são a prematuridade, a restrição do crescimento fetal, o baixo peso ao nascer e a exposição a fármacos potencialmente teratogénicos ^{4, 5}.

De relevo foi uma associação estabelecida num estudo retrospectivo que analisou os desfechos obstétricos e renais em mulheres que engravidaram após TR, no qual se verificou um maior número de complicações obstétricas em doentes com TFG reduzidas e/ou proteinúria no período peri-concepcional, podendo-se concluir que os mesmos permitem predizer de forma independente desfechos obstétricos adversos ¹⁹.

É importante referir que o risco de desfechos materno-fetais adversos parece ser maior em mulheres com gestações múltiplas e/ou gestações resultantes de técnicas de procriação medicamente assistida. Apesar disso, e segundo *The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology*, os desfechos maternos, obstétricos e perinatais são favoráveis, não estando indicada a interrupção de gestações múltiplas em mulheres após transplantação renal ⁶.

Complicações maternas e/ou obstétricas

1) Anemia: Num estudo prospetivo que avaliou diversos marcadores laboratoriais em grávidas após transplantação renal verificou-se anemia em 60% das grávidas. De facto, a anemia é das complicações mais comuns da DRC, devido à diminuição da produção de eritropoietina, a qual se pode manter após a TR, uma vez que a produção de eritropoietina pelo enxerto renal é insuficiente na maioria dos casos para compensar a anemia já estabelecida ³.

2) Infecção do trato urinário:

A ITU é uma complicação importante em doentes transplantadas renais, sendo que as alterações anatómicas no trato urinário, nomeadamente o encurtamento da distância entre a bexiga e o rim transplantado e as alterações funcionais do trato urinário com a gravidez, aumentam muito o risco desta patologia, incluindo pielonefrite. De facto, num estudo prospetivo que avaliou diversos marcadores laboratoriais em grávidas após TR, verificou-se uma prevalência de ITU de 42%, sendo que nestas grávidas também se verificou um maior declínio da função renal após a gravidez ³.

Deste modo torna-se clara a importância do rastreio sistemático, diagnóstico e tratamento precoces desta complicação da gravidez. Nesse sentido, é recomendada durante a vigilância da gestação a realização de uroculturas a cada duas semanas ou mensalmente. De referir que no caso de infeções do trato urinário recorrentes antes ou durante a gravidez, a frequência dos rastreios deve ser aumentada ^{6, 8}.

Como recomendado pelas NOC da DGS qualquer ITU, mesmo que assintomática, deverá ser tratada, devendo a antibioterapia e a duração da mesma ser ajustadas à gravidade da infeção ^{8, 20}. Demais, após um primeiro episódio de bacteriúria assintomática, a grávida deverá realizar profilaxia antibiótica durante a restante gestação. Nesse sentido, o protocolo de vigilância de grávidas transplantadas renais do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte recomenda ponderar profilaxia antibiótica de ITU em casos de antecedentes de infeções urinárias de repetição, um episódio de bacteriúria

assintomática ou de cistite na presente gestação, tendo em conta o teste de sensibilidade aos antibióticos das uroculturas prévias ^{8, 13}.

3) Patologia hipertensiva da gravidez:

A patologia hipertensiva da gravidez é a complicação materna mais frequente nas gestações após transplantação renal, sendo significativamente mais frequente nesta população comparativamente com a população geral ¹⁸.

Em relação à patologia hipertensiva da gravidez é importante distinguir dois contextos clínicos. Em primeiro lugar, mulheres com HTA crónica, que devem ter uma vigilância apertada evitando a correção excessiva da pressão arterial devido aos efeitos deletérios para o crescimento fetal, com o ajuste da terapêutica farmacológica de modo a evitar a toma de fármacos potencialmente teratogénicos. Em segundo lugar, mulheres que desenvolvem HTA durante a gestação, sendo neste caso importante avaliar a presença de proteinúria de modo a excluir o diagnóstico de pré-eclâmpsia, tendo em conta as diferentes complicações e prognóstico das mesmas na gravidez ⁶.

Diversos são os **fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de patologia hipertensiva** numa doente transplantada, nomeadamente a classe de fármacos imunossuppressores utilizados (como os inibidores da calcineurina), a função do enxerto renal, o tipo de dador, a presença de outras comorbilidades como obesidade, alcoolismo crónico e tabagismo, bem como a presença ou não de um rim nativo ⁴. É importante referir que, num estudo retrospectivo que avaliou a influência da HTA nos desfechos obstétricos de grávidas após transplantação renal se verificou que a maioria dos casos de HTA ocorreu no grupo de grávidas imunossuprimidas com ciclosporina A, comparativamente com imunossupressão com tacrolimus, o que pode ter implicações nas decisões terapêuticas ¹⁸.

3.1) HTA crónica:

Num estudo retrospectivo, que avaliou a influência da HTA nos desfechos obstétricos de grávidas após transplantação renal, verificou-se uma prevalência de 77,8% de HTA nas gestações após transplantação comparativamente com 4,28% na população

geral. Os autores verificaram também que a HTA grave, definida como HTA sob terapêutica com dois ou mais fármacos, foi mais frequente nas gestações após TR. Neste mesmo estudo, a HTA foi independentemente associada a um aumento do risco de outras complicações da gestação, nomeadamente pré-eclâmpsia, parto pré-termo (com uma prevalência de 71,1% em grávidas transplantadas renais, comparativamente com 3,7% na população geral), restrição do crescimento fetal e baixo peso ao nascer (com uma prevalência de 57,1% nas grávidas transplantadas renais, comparativamente com 20% na população geral), principalmente por redução da vascularização uterina e placentária. A principal causa do PPT foi iatrogénica por pré-eclâmpsia ou agravamento da HTA com suspeita de compromisso fetal ¹⁸. Outro estudo retrospectivo verificou que o risco de mortalidade perinatal foi dez vezes superior em mulheres com pressão arterial média superior a valores de 105 mmHg aquando da conceção, comparativamente com mulheres normotensas no mesmo período, o que sugere uma necessidade de abordagem agressiva da hipertensão arterial em mulheres após transplantação renal que pretendam engravidar²¹.

Os objetivos terapêuticos em doentes com HTA crónica durante a gestação após transplantação renal não foram ainda estabelecidos, no entanto *The Kidney and Pregnancy Study Group of The Italian Society of Nephrology* sugere um controlo estrito da pressão arterial, idealmente com valores inferiores a 130 mmHg de pressão arterial sistólica (PAS) e inferiores a 80 mmHg de pressão arterial diastólica (PAD), apesar disso são aceitáveis valores até 140/90 mmHg, implicando uma vigilância mais apertada ⁶.

Tendo em conta que os iECAs e ARAs estão contraindicados na gravidez, **na terapêutica da HTA** é recomendado pela *The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology*, o uso em primeira linha de fármacos como a α -metildopa, a nifedipina (um bloqueador dos canais de cálcio diidropiridínico) ou o labetalol (um β -bloqueante), sendo que para nenhum destes fármacos existem dados que reportem um aumento da incidência de malformações ou complicações fetais ⁶. Uma situação a ter em consideração em doentes imunossuprimidas com inibidores da calcineurina, em especial a ciclosporina A, é o aumento do risco de restrição do crescimento fetal, com a toma simultânea de β -bloqueantes. Deste modo, é recomendado evitar a prescrição de β -bloqueantes para o tratamento da HTA em doentes imunossuprimidas com inibidores da calcineurina ¹⁸. Caso se verifique uma HTA de difícil controlo mesmo com a terapêutica

anti-hipertensora adequada, a doente deve ser internada para vigilância. Após o internamento e ajuste terapêutico, caso a HTA se mantenha de difícil controlo está indicada a terminação da gravidez ⁸.

3.2) Pré-eclâmpsia:

A pré-eclâmpsia é das complicações obstétricas mais comuns em grávidas transplantadas renais. De facto, diversos estudos demonstram uma prevalência de pré-eclâmpsia que varia entre 21,5% e 65% nas gestações após transplantação renal, o que representa um aumento do risco de pré-eclâmpsia de 6 a 8 vezes em relação à população geral. Adicionalmente a presença de pré-eclâmpsia está associada a um risco de parto pré-termo 9,2 vezes superior, de PPT precoce (antes das 34 semanas de gestação) 10,5 vezes superior e de mortalidade perinatal 3 vezes superior, quando comparado com a população geral ^{1, 3, 4, 21, 22}. Por esse motivo, a pressão arterial, a função renal, a proteinúria de 24 horas e o peso maternos devem ser monitorizados frequentemente durante a gestação, nomeadamente a cada 2 a 4 semanas, sendo que no terceiro trimestre pode ser necessário aumentar a frequência destas avaliações ⁸.

Diversos são os fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia em grávidas após transplantação renal. Estes incluem a hipertensão arterial crónica, níveis elevados de creatinina sérica no início da gestação e pré-eclâmpsia numa gestação prévia à transplantação. De facto, um estudo retrospectivo verificou um risco 4 vezes superior de pré-eclâmpsia na gestação atual no caso de antecedentes da mesma, comparativamente com mulheres primigestas ou com gestações anteriores sem complicações de relevo. É importante referir que estes três fatores podem ser determinados previamente ou no início da gestação de modo a estratificar o risco de pré-eclâmpsia, uma vez que neste mesmo estudo retrospectivo, se verificou (na ausência dos três fatores referidos) um risco de desenvolver pré-eclâmpsia de 19%, o qual aumenta exponencialmente com a adição destes fatores para 45 a 59% na presença de um destes, 80 a 87% em qualquer combinação de dois destes fatores e por fim 96% quando os três se encontram presentes ²¹.

Nas mulheres com elevado risco de desenvolverem pré-eclâmpsia durante a gestação, **a profilaxia com ácido acetilsalicílico (AAS)** em baixa dose, na ausência de contraindicações, é importante porque permite evitar em muitos casos o desenvolvimento

da mesma ao promover um correto desenvolvimento da placenta, melhorando os desfechos maternos, obstétricos e fetais ^{6, 17}. O protocolo de vigilância de grávidas transplantadas renais do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte recomenda a prescrição de AAS, para prevenção de pré-eclâmpsia, na dose de 150 mg/dia por via oral ao deitar, entre as 12 e as 36 semanas de gestação ¹³.

O diagnóstico de pré-eclâmpsia pode, no entanto, ser difícil em doentes com hipertensão arterial crónica, episódios de rejeição aguda ou rejeição crónica do enxerto renal, dado que todos se podem apresentar com HTA, deterioração da função renal e proteinúria ^{1, 8}. Nesse sentido, as guidelines da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), que se baseiam na definição mais recente de pré-eclâmpsia por *The International Society for The Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP), utilizam critérios adicionais à pressão arterial e proteinúria para definir pré-eclâmpsia e que podem facilitar o diagnóstico nestas doentes. Estes critérios incluem a presença de valores de PAS superiores ou iguais a 140 mmHg e/ou PAD superiores ou iguais a 90 mmHg em pelo menos duas ocasiões (avaliadas com pelo menos 4 horas de intervalo) numa grávida previamente normotensa, acompanhada por pelo menos um dos seguintes parâmetros de novo a partir das 20 semanas de gestação:

- Proteinúria definida por um rácio proteinúria-creatinúria superior ou igual a 30 mg/mol ou por proteinúria de 24 horas superior a 300 mg;
 - O rácio proteinúria-creatinúria tem a vantagem de ser um método que não é afetado por variações na concentração de urina, apresentando uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 94% ³.
- Evidência de disfunção de órgão, incluindo: lesão renal aguda; envolvimento hepático (com aumento das transaminases acima dos 40 IU/L), com ou sem dor abdominal epigástrica ou no hipocôndrio direito; complicações neurológicas (como alteração do estado de consciência, convulsões, amaurose, cefaleias graves e escotomas visuais persistentes) ou hematológicas (como trombocitopenia inferior a 150000 plaquetas/uL, coagulação intravascular disseminada ou hemólise);

- Disfunção uteroplacentária, demonstrada pela presença de restrição do crescimento fetal, alterações da fluxometria na ecografia obstétrica ou nados-mortos ²³.

Adicionalmente o rácio entre *fms-like tyrosine kinase receptor-1* e *placental endothelial growth factor*, ou seja, sFlt-1/PlGF pode ser de elevado interesse, essencialmente para a exclusão do diagnóstico de pré-eclâmpsia ⁶. A patogénese da pré-eclâmpsia não é completamente compreendida, no entanto já se verificou em diversos estudos a presença de disfunção placentária com desequilíbrio entre os níveis circulantes de mediadores pró e anti-angiogénicos, nomeadamente com um aumento do rácio sFlt-1/PlGF que não se verifica noutras patologias hipertensivas da gravidez ou complicações que se apresentem com hipertensão arterial e proteinúria, permitindo assim o diagnóstico diferencial. De referir que rácios inferiores ou iguais a 38 permitem excluir o diagnóstico de pré-eclâmpsia dentro de uma semana, independentemente da idade gestacional, com um valor preditivo negativo de 99,3%. Adicionalmente rácios superiores a 85 (antes das 34 semanas de gestação) ou 110 (depois das 34 semanas de gestação), são indicativos de um alto risco de pré-eclâmpsia na próxima semana de gestação, indicando uma necessidade de vigilância clínica e analítica apertadas. Rácios entre os valores referidos estão associados a um alto risco de pré-eclâmpsia nas próximas quatro semanas de gestação ²⁴.

Após o diagnóstico de pré-eclâmpsia, e essencialmente no caso desta ser ligeira e precoce, recomenda-se uma atitude expectante em relação ao parto, de modo a atingir a maturidade fetal. Caso, no entanto, a doente com pré-eclâmpsia tenha uma gestação com pelos menos 37 semanas, ou se desenvolvam complicações como episódios repetidos de HTA grave apesar de terapêutica de manutenção com pelo menos três classes de fármacos anti-hipertensores, está indicada a indução do trabalho de parto ^{3, 8, 17}.

4) Diabetes gestacional: De acordo com uma meta-análise de 2019, a prevalência de diabetes gestacional é superior em doentes transplantadas renais em comparação com a população geral. Tal pode estar relacionado com o uso de fármacos imunossupressores, como os corticosteróides e os inibidores da calcineurina, e com a presença de excesso de peso ou obesidade ⁴. De facto, num estudo prospetivo que avaliou diversos marcadores laboratoriais em grávidas após transplantação renal, verificou-se uma prevalência de 35%

e 25% de excesso de peso e obesidade respectivamente, definidos com base no índice de massa corporal (IMC), sendo que estes podem igualmente estar relacionados com os efeitos adversos da toma de fármacos imunossupressores antes e durante a gravidez, contribuindo para que mais de 50% das grávidas após transplantação renal apresentasse excesso de peso ³.

5) Disfunção do enxerto renal:

A maioria dos estudos demonstram que a gravidez não afeta negativamente a função do enxerto renal a longo prazo. No entanto, apesar da gravidez ser um estado de tolerância imunológica que pode beneficiar o enxerto renal, o estímulo antigénico do feto pode promover episódios de rejeição aguda do enxerto, bem como variações nas concentrações séricas dos fármacos imunossupressores utilizados. Apesar disto, não se verificou um aumento significativo da prevalência de episódios de rejeição aguda até 3 meses após o parto comparativamente com a população de mulheres nulíparas submetidas a transplantação renal ¹.

Apesar disso é importante avaliar a função do enxerto renal regularmente durante a gestação, através de provas de função renal, proteinúria de 24 horas e urocultura a cada duas semanas ou mensalmente, mesmo em mulheres assintomáticas, de modo a excluir eventuais complicações como episódios de rejeição aguda do transplante, recorrência de patologia glomerular prévia, obstrução ureteral e infeção do trato urinário, que podem ser causa de disfunção do enxerto renal ³.

Como a interpretação da função do enxerto renal pela taxa de filtração glomerular e valores de creatinina sérica pode ser um desafio, pelos motivos anteriormente discutidos, **outros marcadores** podem ser úteis na deteção de disfunção do enxerto renal durante a gestação, inclusive a avaliação do rácio proteinúria-creatinúria, da albuminúria e do rácio albuminúria-creatinúria. Estes rácios têm vantagem alternativamente à medição da proteinúria de 24 horas, a destacar o baixo custo, a comodidade de uso e rapidez dos resultados ³.

De acordo com a *American Society of Transplantation Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation*, **no caso de ser diagnosticada disfunção do**

enxerto renal durante a gestação, com suspeita de um episódio de rejeição aguda, a causa deve ser investigada, se necessário através de biópsia renal guiada por ecografia. A biópsia renal deve ser realizada antes do início da terapêutica anti-rejeição de primeira linha com corticosteróides em altas doses ^{8, 12}.

Em relação à terapêutica de um episódio de rejeição aguda durante a gestação, não existe evidência que apoie o uso seguro e eficaz de terapêuticas imunossupressoras mais agressivas durante a gravidez para o tratamento de episódios de rejeição aguda celular ou mediada por anticorpos, apesar de ser recomendado em primeira linha o uso de corticosteróides em altas doses. Terapêuticas alternativas incluem imunoglobulina por via endovenosa e plasmaferese, no entanto o seu uso em casos de falência da terapêutica de primeira linha é ainda controverso, estando a terapêutica com imunoglobulina associada a riscos como o desenvolvimento anômalo do timo fetal, disfunção prolongada ou permanente da imunidade celular no feto, e supressão medular a longo prazo, tanto no feto como na doente. Em qualquer um dos casos e tendo em conta a agressividade das terapêuticas em caso de um episódio de rejeição aguda, a doente deve ser informada dos potenciais riscos e a vigilância deverá ser mais apertada ²⁵.

Não existem indicações definidas acerca de quando iniciar diálise durante a gestação no caso de insuficiência ou falência do enxerto renal, devendo esta decisão ser baseada em parâmetros clínicos e não unicamente na taxa de filtração glomerular ⁶.

Complicações perinatais

1) Parto pré-termo:

De acordo com *The Kidney and Pregnancy Study Group of The Italian Society of Nephrology*, os riscos da gravidez após transplantação renal para o recém-nascido estão principalmente relacionados com a prematuridade. As taxas de PPT, parto pré-termo precoce (PPTP - entre as 34 e as 28 semanas) e parto pré-termo extremamente precoce (PPTEP – antes das 28 semanas) estão aumentadas na gravidez após transplantação renal quando comparadas com a população geral, especialmente no caso de existirem alterações da função renal antes da gestação. A prevalência de prematuridade em grávidas após transplantação renal varia entre 40 e 80%, conforme os diferentes estudos, no entanto num estudo de caso-controlo, verificou-se uma prevalência de PPT de 40 a 60% em grávidas após transplantação renal, comparativamente à da população geral de 5 a 15%, o que correspondeu a um risco 13 vezes superior de PPT em gestações após TR. A taxa de PPT iatrogénico foi também mais elevada, comparativamente com o PPT espontâneo, devido a compromisso fetal ou materno. O risco de prematuridade nestas mulheres não se relaciona diretamente com o grau de disfunção renal, mas sim com a presença de outras comorbilidades, nomeadamente de patologia hipertensiva da gravidez e restrição do crescimento fetal. De referir que os diversos riscos relacionados com a prematuridade, quer imediatos como a morte perinatal, retinopatia e problemas neurológicos, quer tardios como doença renal crónica, HTA ou doença cardiovascular (DCV) na idade adulta, devem ser abordados no aconselhamento das doentes ^{1, 3, 6}.

2) Restrição de crescimento fetal e fetos leves para a idade gestacional:

O desenvolvimento de restrição do crescimento fetal é determinado por diversos fatores, nomeadamente tabagismo, anemia, hipertensão arterial, uso crónico de fármacos imunossupressores durante a gestação e ainda a natureza do órgão transplantado. Não é possível determinar apenas uma única causa para esta complicação, no entanto na gestação após transplantação renal, é importante destacar a hipertensão arterial e o uso crónico de terapêutica imunossupressora que estão presentes virtualmente em todos os casos ²².

De acordo com um estudo de caso-controlo, o risco de RCF é 5 vezes maior nas gestações após transplantação renal, comparativamente com a população geral. Adicionalmente, e de acordo com um estudo prospetivo que avaliou diversos marcadores laboratoriais em mulheres grávidas após transplantação renal, verificou-se que 30% dos recém-nascidos (RN) eram leves para a idade gestacional ^{1,3}.

3) Baixo peso ao nascer: De acordo com um estudo de caso-controlo, o risco de baixo peso ao nascer é 12 vezes maior nas gestações após transplantação renal, comparativamente com a população geral. Adicionalmente e de acordo com um estudo retrospectivo, verificou-se uma prevalência aumentada tanto de baixo peso ao nascer, definido por peso inferior a 2500g, como de muito baixo peso ao nascer, definido por peso inferior a 1500g, com 45,1% e 6,6% de prevalência respetivamente, comparativamente com a população geral ^{1,19}.

4) Mortalidade perinatal: A prevalência de mortalidade perinatal é comparável entre grávidas transplantadas renais e a população geral. No entanto, diversos são os fatores nas gestações após transplantação renal que podem predispor para a mortalidade perinatal, sendo que os principais incluem a prematuridade e pré-eclâmpsia ^{1,4}.

5) Malformações congénitas: A prevalência de malformações congénitas em mulheres grávidas após transplantação renal é semelhante à da população geral. Num estudo retrospectivo que analisou os desfechos obstétricos e renais em mulheres que engravidaram após transplantação renal, verificou-se uma taxa de 2,9% de malformações congénitas ¹⁹.

VIGILÂNCIA DA GRAVIDEZ APÓS TRANSPLANTAÇÃO RENAL

Tendo em conta que a gravidez após transplantação renal é considerada de alto risco, e segundo as guidelines das diversas sociedades científicas (*KDIGO, EBPG e ASTCC*), é recomendada a abordagem destas gestações por uma equipa multidisciplinar constituída por um obstetra com experiência na abordagem de gestações de alto risco e um nefrologista com experiência na abordagem de doentes após transplantação renal ^{5, 8, 12}.

Consultas de vigilância da gravidez

De acordo com as *European Best Practice Guidelines*, é recomendado durante a gravidez após TR, manter um seguimento apertado, cujo principal objetivo é a identificação e tratamento precoces de complicações, mais comuns do que em gestações em mulheres sem transplantação prévia. Para tal, a doente deve realizar monitorização diária da pressão arterial ao longo de toda a gestação. Adicionalmente, são recomendadas consultas em Obstetrícia e em Nefrologia a cada duas semanas ou mensalmente ^{6, 8}.

O protocolo de vigilância de grávidas transplantadas renais do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte recomenda uma observação a cada duas a quatro semanas nos dois primeiros trimestres e depois a cada duas semanas ou semanalmente, de acordo com situação clínica, com monitorização domiciliária diária da pressão arterial que se deve manter inferior a 140/90 mmHg ¹³.

Relativamente **aos rastreios analíticos** durante a gestação, é recomendada uma avaliação a cada duas semanas ou mensalmente, com hemograma completo, perfil lipídico e hepático, provas de função hepática, tiroideia e renal (incluindo os níveis séricos de creatinina e a clearance da creatinina), ionograma, glicémia em jejum, proteinúria de 24 horas, doseamento sérico dos níveis de inibidores da calcineurina, no caso da grávida se encontrar medicada com qualquer um destes, e por fim urocultura. A destacar a importância da realização de uroculturas a cada duas semanas ou mensalmente para a exclusão de infeção do trato urinário, incluindo a pielonefrite. A doente deverá também manter os rastreios analíticos trimestrais recomendados pela DGS na vigilância da

gravidez de baixo risco, com avaliação serológica adicional trimestral da hepatite C, citomegalovírus (DNA CMV sérico) e herpes vírus ^{8, 26}.

As recomendações do protocolo de vigilância de grávidas transplantadas renais do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte estão de acordo com as anteriores, sendo recomendado alternativamente à avaliação da proteinúria de 24 horas a cada 2 semanas ou mensalmente, a realização da proteinúria de 24 horas inicialmente, seguida de realização do rácio proteínas/creatinina a cada duas a quatro semanas. Adicionalmente na suspeita de pré-eclâmpsia é recomendada a realização do rácio sFlt-1/PlGF ¹³.

De referir que no caso de alterações em qualquer um destes rastreios analíticos, nomeadamente com evidência de proteinúria, alterações da função renal ou HTA, ou no caso de estarem presentes quaisquer fatores de risco para complicações, as avaliações e seguimento em consulta devem ser mais frequentes ²⁷.

A destacar em relação ao doseamento sérico dos níveis de inibidores da calcineurina, que a necessidade de doses mais elevadas dos fármacos imunossupressores é provavelmente multifatorial, visto que segundo *The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology* numa grande parte das doentes se verificou uma necessidade de aumento pelo menos para o dobro da dose inicialmente prescrita, apesar do volume de distribuição aumentar apenas 30%. Quais os restantes fatores envolvidos é ainda uma questão por determinar, no entanto é possível que certas condições durante a gestação, entre as quais a hiperemese gravídica, possam estar relacionadas com uma diminuição na absorção dos fármacos em questão ^{6, 12}. Nesse sentido é recomendado tanto pelo *The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology*, como pelas *European Best Practice Guidelines* uma avaliação das concentrações séricas dos inibidores da calcineurina, em intervalos de duas semanas durante o primeiro e o segundo trimestres, e semanalmente durante o terceiro trimestre, sendo igualmente importante realizar uma avaliação na primeira semana após o parto ^{8, 9}.

Estudos mais recentes, em relação ao tacrolimus, demonstraram um aumento da incidência de efeitos adversos como nefrotoxicidade, com o aumento da dose, uma vez que devido às alterações fisiológicas da gravidez se verifica um aumento da fração livre circulante. Deste modo, é recomendado ajustar a dose de tacrolimus apenas quando a sua

concentração plasmática se encontrar 50% abaixo da concentração pré-gravídica. Adicionalmente, é igualmente recomendada uma rápida redução das doses no pós-parto para as doses e níveis pré-gestacionais, de modo a evitar toxicidade ⁹. Dado o aumento da fração livre circulante de tacrolimus durante a gestação, recomenda-se a medição da fração livre de tacrolimus sérica, alternativamente ao método de medição da fração de fármaco ligado a proteínas séricas habitualmente utilizado, para melhor ajuste terapêutico, no entanto esta medição é tecnicamente difícil e não está disponível em todos os centros hospitalares ²⁸.

Relativamente aos **rastreios ecográficos durante a gestação**, é recomendada uma avaliação mensal a partir da ecografia morfológica (das 21 - 22 semanas), mantendo-se até lá os rastreios recomendados na vigilância da gravidez de baixo risco ⁸.

De realçar que no terceiro trimestre, a partir das 32-34 semanas, é recomendada uma monitorização fetal mais apertada, incluindo cardiotocografia (CTG) a cada duas semanas ⁸. O protocolo de vigilância de grávidas transplantadas renais do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte recomenda que a monitorização fetal por CTG seja semanal a partir das 32 semanas ¹³.

PARTO

Segundo as *European Best Practice Guidelines* de 2002 e as guidelines mais recentes (2009) da KDIGO, na ausência de complicações maternas ou perinatais que impliquem induzir o parto mais precocemente, este pode ocorrer no termo. O parto deve ocorrer idealmente num centro hospitalar terciário, sendo a via vaginal a mais recomendada e a cesariana realizada por indicações obstétricas ^{5, 8}. A decisão da via do parto deverá sempre ser tomada por uma equipa multidisciplinar que inclua um obstetra com experiência em gestações de alto risco, um nefrologista e um cirurgião com experiência em transplantação renal ¹⁰.

O parto por via vaginal é preferível em mulheres após transplantação renal, por ser mais seguro, comparativamente com o parto por cesariana. O rim transplantado não constitui um obstáculo ao canal de parto, nem é esperada qualquer lesão do rim transplantado durante o parto vaginal. Pelo contrário, a incisão da cesariana pode lesar as anastomoses renovascular e do ureter, bem como o próprio rim transplantado. Também durante a tração dos músculos abdominais, é possível lesar o rim transplantado tendo em conta a sua localização pélvica após a transplantação. Todas estas lesões podem ser evitadas com a devida atenção às estruturas anatómicas durante os procedimentos, no entanto o risco de lesão do enxerto renal continua a ser superior no parto por cesariana comparativamente com o parto por via vaginal ²⁹.

Apesar do parto por via vaginal ser o mais recomendado, verifica-se que o parto por cesariana é mais frequente nesta população. De facto, num estudo retrospectivo que comparou a via de parto entre gestações após transplantação renal e sem transplantação prévia, verificou-se uma maior incidência de partos por cesariana no grupo de grávidas após transplantação renal (80,4%), comparativamente com a população geral (44,1%), sendo a sua prevalência superior, dentro das gravidezes após TR, em doentes com HTA em comparação com doentes sem HTA (85,7 e 50% respetivamente). As indicações mais comuns para parto por cesariana foram as complicações hipertensivas da gravidez (43,9%) e a hipóxia fetal (29,3%). Outras indicações menos prevalentes incluíram trabalho de parto estacionário (4,9%), cesariana prévia (7,3%), apresentação pélvica (4,8%), incompatibilidade feto-pélvica (2,4%) e ainda indicações não-obstétricas não especificadas (7,3%) ²⁹.

Adicionalmente, um estudo que analisou os desfechos obstétricos e renais em mulheres que engravidaram após transplantação renal, verificou que metade dos partos por cesariana ocorreram num contexto de emergência e que a maioria dos partos pré-termo foram iatrogénicos, em relação com complicações maternas e fetais, mais comumente restrição do crescimento fetal, deterioração da função renal, hipertensão não controlada e pré-eclâmpsia ¹⁹.

As *European Best Practice Guidelines* recomendam a **administração de corticosteróides durante o trabalho de parto**, de modo a prevenir episódios de rejeição aguda do enxerto renal durante este período ⁸. No mesmo sentido, e de acordo com uma revisão sistemática pela *The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology* é recomendada a administração de doses de carga de glucocorticóides de curta ação durante o parto ou nos pós-parto imediato, em mulheres medicadas por mais de 3 semanas com pelo menos 20 mg/dia de prednisolona durante a gestação, de modo a compensar a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e a evitar episódios de rejeição aguda do enxerto neste período ⁹.

No caso de existir indicação obstétrica para o parto por cesariana, **a anestesia e a analgesia não diferem significativamente em relação à população geral**. A abordagem deve ser, no entanto, individualizada, com especial atenção à preservação da função do órgão transplantado. Relativamente às técnicas de analgesia do neuroeixo para parto vaginal ou cesariana, em geral estas não estão contraindicadas, no entanto a presença de alterações plaquetárias ou da coagulação, secundárias por exemplo a pré-eclâmpsia, disfunção hepática ou renal, ou efeitos secundários de fármacos imunossupressores como a azatioprina, podem impedir o uso das mesmas. Não existem orientações particulares para a avaliação regular do número e função plaquetárias ou para a realização de provas da coagulação antes da realização destas técnicas em doentes transplantadas e caso a função renal se encontre dentro dos parâmetros da normalidade e estabilizada, não são necessários estudos adicionais para exclusão de eventual discrasia hemorrágica antes da realização de procedimentos neuroaxiais ¹⁰.

PUERPÉRIO

No **puerpério**, ou seja, nas primeiras seis semanas após o parto, e segundo as *European Best Practice Guidelines*, deve ser mantido um seguimento regular das mulheres com transplantação renal, com avaliação frequente da pressão arterial e de parâmetros analíticos como a função renal, provas de coagulação, proteinúria de 24 horas e doseamento dos níveis séricos de inibidores da calcineurina, de modo a ajustar as doses dos mesmos. Adicionalmente é recomendado, nos primeiros três meses após o parto, um seguimento regular na consulta de Nefrologia de modo a vigiar a função do enxerto renal e diagnosticar precocemente qualquer deterioração da mesma que se possa verificar neste período ⁸.

As recomendações do protocolo de vigilância de grávidas transplantadas renais do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte vão de acordo com as anteriores, sendo aconselhada no internamento pós-parto a avaliação da pressão arterial pelo menos uma vez por turno, com ajuste da terapêutica caso seja necessário, bem como a monitorização da função renal e dos níveis de inibidores da calcineurina. Adicionalmente recomenda planejar com a equipa de Nefrologia a abordagem terapêutica após a alta e agendar a consulta de reavaliação ¹³.

De referir ainda o elevado risco tromboembólico das mulheres transplantadas renais no pós-parto, principalmente se o parto ocorreu por cesariana, motivo pelo qual deve ser instituída tromboprofilaxia adequada ¹⁰. De facto, um estudo retrospectivo que avaliou o risco tromboembólico em doentes transplantados renais, verificou um aumento de oito vezes do risco de eventos tromboembólicos em doentes transplantados comparativamente com a população geral. Apesar deste risco estar relacionado na maioria dos casos com o internamento e imobilização, como ocorre no caso de parto por cesariana, nos doentes em que o internamento foi excluído também se verificou um aumento do risco. Tal pode relacionar-se com outros fatores, nomeadamente o efeito pró-trombótico dos diferentes agentes imunossuppressores, entre os quais os corticosteróides ³⁰.

Relativamente à amamentação, é essencial o aconselhamento das puérperas submetidas a transplantação renal acerca dos riscos e benefícios da amamentação ⁵.

As *European Best Practice Guidelines*, de 2002, contraindavam a amamentação em mulheres transplantadas renais uma vez que os fármacos imunossupressores, como os corticosteróides, a azatioprina, a ciclosporina A e o tacrolimus são excretados no leite materno, apesar de em pequenas percentagens relativamente aos níveis séricos maternos, sendo as implicações clínicas de eventuais efeitos adversos na criança desconhecidas ⁸.

Mais recentemente, em 2009, e segundo as guidelines da *KDIGO*, a amamentação não é contraindicada, e em mulheres que após a discussão dos riscos e benefícios escolham amamentar, a terapêutica imunossupressora deve ser ajustada, uma vez que apenas a prednisolona era considerada segura à data, apesar de também ser excretada no leite materno. Relativamente aos restantes fármacos imunossupressores, a azatioprina e a ciclosporina A, são igualmente excretadas no leite materno não tendo sido consideradas seguras. De forma semelhante, tanto em relação ao micofenolato de mofetil como ao sirolimus, não existiam dados com evidência de segurança da sua toma durante a amamentação ⁵.

Informações mais recentes, possíveis de consultar *no site e-lactancia*, referem que além da prednisolona, também a azatioprina, os inibidores da calcineurina, e os fármacos biológicos rituximab e tocilizumab, são de muito baixo risco na amamentação, sendo considerados seguros e compatíveis com a mesma. É recomendado, no entanto, que se aguardem pelo menos três a quatro horas após cada toma até à amamentação, por forma a diminuir a transferência para o leite materno. Adicionalmente, recomenda-se a toma dos inibidores da calcineurina com alimentos, de modo a reduzir a sua biodisponibilidade oral e diminuir a passagem para o lactente ³¹.

Por fim é importante referir, e recomendar às doentes, no caso das mesmas terem realizado terapêutica com agentes biológicos durante a gestação, que os recém-nascidos não devem ser vacinados com vacinas vivas, nomeadamente as da tuberculose, rotavírus, influenza, febre tifóide e amarela, varicela, sarampo, parotidite e rubéola, pelo menos durante os primeiros seis meses de vida ⁷.

CONCLUSÃO

A doença renal crónica em estadio terminal afeta negativamente a fertilidade, no entanto a transplantação renal promove a restituição da mesma. Apesar da gravidez não afetar negativamente a função do enxerto renal a longo prazo, a gestação após transplantação renal não deixa de ser considerada de alto risco, quando compara com a população geral, estando associada a diversas complicações maternas, obstétricas, e perinatais, sendo as mais comuns a patologia hipertensiva da gravidez, a prematuridade e a restrição do crescimento fetal. Apesar disso, a avaliação das mulheres transplantadas que pretendam engravidar numa consulta pré-concepcional, e uma vigilância apertada e regular da gestação por uma equipa multidisciplinar com um obstetra com experiência na abordagem de gestações de risco, permite que os desfechos maternos e perinatais sejam favoráveis na maioria dos casos, mesmo em gestações múltiplas e/ou gestações resultantes de técnicas de procriação medicamente assistida, desde que quaisquer complicações sejam diagnosticadas precocemente e tratadas atempadamente. Na ausência de complicações que impliquem induzir o parto mais precocemente, este pode ocorrer no termo e por via vaginal, sendo a cesariana realizada por indicações obstétricas. No puerpério deve ser igualmente mantido um seguimento regular, de modo a vigiar a função do enxerto renal, sendo que a amamentação não é contraindicada.

AGRADECIMENTOS

Ao terminar este trabalho, não poderia deixar de agradecer a todos os que me acompanharam e contribuíram para a sua realização.

Em primeiro lugar, uma nota especial de agradecimento à minha orientadora, a Dra. Luísa Pinto, pela sua disponibilidade e simpatia constantes, atenção ao pormenor e correção científica, e interesse pela educação médica, que tornaram estes meses de trabalho numa oportunidade para aprendizagem constante e que despertaram em mim ainda mais interesse nesta área da medicina.

Ao Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte pelo interesse e disponibilidade constantes no ensino de qualidade dos seus alunos ao longo do curso, bem como nas oportunidades em que lhes permitem contactar com as diferentes vertentes da especialidade de Ginecologia e Obstetrícia, em especial na realização de trabalhos finais de mestrado.

Aos meus pais, que com a sua visão de esperança e perseverança, permitiram que ao longo de toda a minha educação sempre tivesse todas as ferramentas para fazer melhor e chegar mais longe, e para que tivesse sempre ao meu dispor todas as oportunidades para no futuro escolher o caminho que o meu coração determinasse. Aos meus avós, que mesmo apesar de se encontrarem nos últimos anos de vida, continuam a apoiar-me em todas as decisões, e a demonstrar um orgulho cego a quaisquer erros. Aos amigos que Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa me trouxe, e que seria impossível de nomear na totalidade, pela compreensão e companhia nesta aventura que é o curso de Medicina. E, por fim às minhas amigas, Beatriz, Mafalda e Sara, por ao fim de 9 anos, continuarem presentes em todos os momentos com palavras de carinho, motivação e apoio quando estas são mais precisas.

BIBLIOGRAFIA

1. Al-Otaibi, T. *et al.* Pregnancy after renal transplant: Single center experience from the middle east in patients using different calcineurin inhibitors. *Exp. Clin. Transplant.* **17**, 99–104 (2019).
2. Yaprak, M., Doğru, V., Sanhal, C. Y., Avanaz, A. & Erman, M. Fertility Outcome After Renal Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant. Proc.* **51**, 1108–1111 (2019).
3. Tebet, J. L. S. *et al.* Pregnancy in renal transplant patients: Renal function markers and maternal–fetal outcomes. *Pregnancy Hypertens.* **15**, 108–113 (2019).
4. Shah, S. *et al.* Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrol.* **20**, 1–22 (2019).
5. Chapman, J. R. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation* **89**, 644–645 (2010).
6. Cabiddu, G. *et al.* A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions. The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. *J. Nephrol.* **31**, 665–681 (2018).
7. Kate S Wiles, Alexandra L Tillett, K. R. H. Solid organ transplantation in pregnant women. *Obstet. Gynaecol.* **18**, 189–97 (2016).
8. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.12. Elderly (specific problems). *Nephrol. Dial. Transplant* **17 Suppl 4**, 58–60 (2002).
9. Colla, L. *et al.* Immunosuppression in pregnant women with renal disease: review of the latest evidence in the biologics era. *J. Nephrol.* **31**, 361–383 (2018).
10. Moaveni, D. M., Cohn, J. H., Hoctor, K. G., Longman, R. E. & Ranasinghe, J. S. Anesthetic Considerations for the Parturient after Solid Organ Transplantation. *Anesth. Analg.* **123**, 402–410 (2016).
11. Gordon, C. & Harken, T. Controversies in family planning: intrauterine device

- placement in solid organ transplant patients. *Contraception* **100**, 250–252 (2019).
12. McKay, D. B. *et al.* Reproduction and transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am. J. Transplant.* **5**, 1592–1599 (2005).
 13. Departamento de Obstetrícia-Ginecologia e Medicina da Reprodução. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria. Protocolo de Doença Renal Crónica,. (2019).
 14. Direção Geral da Saúde. Prestação de cuidados pré-concepcionais. (2006).
 15. The, U. O. F. & On, O. General Best Practice Guidelines for Immunization Ezeanolue E , Harriman K , Hunter P , Kroger A , Pellegrini C General Best Practice Guidelines for Immunization Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Ezeanolu.
 16. Karalis, D. G., Hill, A. N., Clifton, S. & Wild, R. A. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J. Clin. Lipidol.* **10**, 1081–1090 (2016).
 17. Vannevel, V. *et al.* Preeclampsia and long-term renal function in women who underwent kidney transplantation. *Obstet. Gynecol.* **131**, 57–62 (2018).
 18. Madej, A. *et al.* Hypertension in Pregnant Renal and Liver Transplant Recipients. *Transplant. Proc.* **48**, 1730–1735 (2016).
 19. Stoumpos, S., Sh, M., Gorrie, M., Pb, M. & Je, B. Obstetric and long-term kidney outcomes in renal transplant recipients : a 40-yr single-center study. 673–681 (2016). doi:10.1111/ctr.12732
 20. Direção Geral da Saúde. Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). (2011).
 21. Majak, G. B. *et al.* Preeclampsia in kidney transplanted women; Outcomes and a simple prognostic risk score system. *PLoS One* **12**, 1–11 (2017).
 22. Cyganek, A. *et al.* Intrauterine growth restriction in pregnant women after kidney transplantation as a marker of preeclampsia. *Ginekol. Pol.* **87**, 769–722 (2016).
 23. Poon, L. C. *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics

- (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **145**, 1–33 (2019).
24. Caillon, H., Tardif, C., Dumontet, E., Winer, N. & Masson, D. Evaluation of sFlt-1/PlGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-eclampsia: Experience in a specialized perinatal care center. *Ann. Lab. Med.* **38**, 95–101 (2018).
 25. Kutzler, H. L., Ye, X., Rochon, C. & Martin, S. T. Administration of antithymocyte globulin (Rabbit) to treat a severe, mixed rejection episode in a pregnant renal transplant recipient. *Pharmacotherapy* **36**, e18–e22 (2016).
 26. Direção Geral da Saúde. *Programa Nacional para Vigilância da Gravidez de Baixo Risco*. (2015).
 27. Kihara, Y. *et al.* An Examination of Pregnancy Cases After Kidney Transplantation: Single-Center Experience. *Transplant. Proc.* **50**, 2531–2534 (2018).
 28. Webster, P., Lightstone, L., McKay, D. B. & Josephson, M. A. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int.* **91**, 1047–1056 (2017).
 29. Madej, A. *et al.* Delivery Method in Patients After Liver or Kidney Transplantation. *Transplant. Proc.* **50**, 2150–2153 (2018).
 30. Verhave, J. C. *et al.* The risk of thromboembolic events in kidney transplant patients. *Kidney Int.* **85**, 1454–1460 (2014).
 31. e-lactancia.org. e-lactancia.org (2020). at <<http://www.e-lactancia.org/>>.

ANEXOS

1 - Folheto informativo para mulheres transplantadas renais em idade fértil que desejem engravidar, disponibilizado pelo Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte:

Quais são os riscos para a saúde do bebé?

Os principais riscos para o bebé são o nascimento **pré-termo**, ou seja, antes das 37 semanas (cerca de 40% das gestações) e o baixo peso ao nascer. Não existe um maior risco de malformações por ser transplantada, mas os **medicamentos** devem ser **ajustados antecipadamente** pois alguns dos medicamentos usados na transplantação **provocam malformações** no bebé (micofenolato de mofetil, everolimus, sirolimus, alguns fármacos usados na HTA).

Como planejar a gravidez?

Os **riscos** devem ser discutidos com os **médicos assistentes** e deve ser feita a **revisão** da lista de **medicamentos 3-6 meses antes** de tentar engravidar, para confirmar quais são compatíveis com a gravidez.

Os **medicamentos** imunossupressores (everolimus, sirolimus e micofenolato mofetil) serão **suspensos e substituídos** por outros (geralmente azatioprina). Deve-se **esperar pelo menos 3-6 meses** para confirmar que a **função do rim transplantado** está estável com essa **nova medicação**.

Como será a vigilância durante a gravidez?

Através de consultas de Obstetrícia e Nefrologia com colheita de análises frequentes, para vigiar a função do rim transplantado, os níveis dos imunossupressores e outros parâmetros importantes na gravidez e ecografias para vigiar o crescimento e o bem-estar do bebé. Por vezes, o internamento é necessário para uma vigilância mais apertada da evolução da saúde materna e fetal.

É possível ter um parto normal?

E amamentar?

A grávida transplantada renal pode ter um parto normal. Só será realizada cesariana se se verificar algum sinal de alarme para a mãe ou bebé.

A transplantada renal pode amamentar. Em regra, a medicação feita durante a gravidez é compatível com a amamentação (inclusive tacrolimus, azatioprina e prednisolona), mas deverá consultar o pediatra do seu bebé.

2019
Rita Calça (Internista Complementar de Nefrologia, CHLO)
Estela Nogueira (Consultora de Nefro-Obstetrícia, CHULM)
Luísa Pinto (Consultora de Medicina Materno-Fetal, CHUL)

Bibliografia

1. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Daskalakis HA, et al. Am J Transplant. 2017.
2. A best-practices position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unresolved questions.
3. Calzadillo Guzman et al. Journal of Nephrology 2018
4. <https://www.todaysparent.com/uponretel/planning-for-a-baby-pregnancy-planning-eps/>
5. <https://www.sasafire.com/en/Blog/View/172>
6. <https://www.thekidneypage.com.uk/keyword/resources/attachment/renal-pregnancy-web/>

Serviço de Obstetrícia
Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução
Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal
Consulta de Nefro-Obstetrícia
Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria



Gravidez após Transplante Renal

CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE, EPE
Av. Prof. Egas Moniz—1649-035 Lisboa
Telefone 21780 50 00
contactcenter@hsm.min-saude.pt

SNS SAÚDE NÓS
30 ANOS

Este folheto destina-se a mulheres transplantadas renais que querem engravidar.

Após a transplantação renal a fertilidade da mulher regressa ao normal, aumentando a probabilidade de engravidar e da gestação ter menos complicações do que em hemodálise.

A Gravidez está aconselhada na Transplantada Renal?

A gravidez nas doentes transplantadas renais tem **melhor prognóstico** do que a gravidez nas mulheres em **diálise**, no entanto continua a estar associada a maiores **riscos** do que na mulher saudável. Estes riscos devem ser **discutidos** com o seu Nefrologista e com o seu Obstetra antes de engravidar.



Qual é o melhor momento para engravidar após a transplantação renal?

Após a transplantação renal a **fertilidade** da mulher regressa ao **normal** ao fim de **2 a 6 meses**. É importante discutir as **medidas de contraceção** precocemente com o Nefrologista e Ginecologista, pois **não está recomendado engravidar no 1º ano** após o transplante.

No 1º ano após o transplante, o risco de rejeição é maior e a medicação imunossupressora não é compatível com a gravidez.

As seguintes **CONDIÇÕES** devem também estar **PRESENTES** para uma gravidez após transplantação renal:

1. **Ausência** de episódios de **rejeição** no ano anterior;
2. **Boa função** do rim transplantado (com creatinina < 1,5mg/dl e proteinúria < 500mg/dia);
3. Sob terapêutica compatível com a gravidez há pelo menos 3-6 meses;
4. **Sem infeções agudas** associadas a malformações fetais (infeção a **CMV**);
5. **Pressão arterial** controlada.



Qual é o impacto que a gravidez pode ter no rim transplantado?

• **Possível deterioração da função rim transplantado**

A gravidez pode ter um **impacto negativo** na função do rim transplantado, sendo este impacto maior se a **função** do rim transplantado **não for boa**, se tiver proteínas na urina ou hipertensão arterial (HTA).

No entanto, os estudos revelam que nas mulheres transplantadas com um rim bem funcionante, ou seja, com Cr < 1,5mg/dl, a gravidez **habitualmente não leva a agravamento** da função do rim transplantado.

• **Rejeição do rim transplantado**

O risco de rejeição do rim transplantado durante a gravidez é **baixo** (cerca de 4%). Este risco não é diferente em mulheres grávidas.

Que complicações podem surgir na gravidez?

• **Aparecimento ou agravamento da Hipertensão Arterial**



O agravamento da HTA ou surgimento desta durante a gravidez é frequente, pelo que a grávida deve fazer uma **vigilância diária em casa** da pressão arterial. A medicação é ajustada de acordo os valores durante toda a gestação.

O controlo da HTA é **fundamental** pois reduz os riscos para a saúde materna e fetal. Por outro lado permite identificar a pré-eclâmpsia mais precocemente.

• **Pré-eclâmpsia**

A pré-eclâmpsia é uma **complicação da gravidez** que se manifesta com HTA e perda de **proteínas na urina**, surgindo após as **20 semanas** de gestação.

Pode ocorrer na mulher saudável (3 a 5%), sendo mais frequente na grávida transplantada renal (cerca de 30%).

Quando surge impõe uma vigilância apertada e por vezes **internamento** para vigiar a saúde materna e fetal, levando à antecipação do parto caso se verifiquem sinais de alerta para o bem-estar da mãe ou do bebé.



• **Diabetes gestacional**

A grávida transplantada renal tem **maior risco** de desenvolver diabetes gestacional (cerca de 8%).

